



# 脂肪由来幹細胞を付加したリコンビナントペプチドの移植前留置による皮下膵島移植法の至適化

著者	水井 崇浩
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18548号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00126132">http://hdl.handle.net/10097/00126132</a>

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 脂肪由来幹細胞を付加したリコンビナントペプチドの移植前留置による皮下膵島移植法の至適化

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

外科病態学講座 消化器外科学分野

学籍番号 B5MD5113 氏名 水井 崇浩

膵島移植は、重症 1 型糖尿病に対する低侵襲な移植療法であるが、現行の経皮経門脈移植では、強い原始免疫反応による膵島破壊、出血・塞栓・門脈圧亢進症などの危険性が存在する。このような問題を克服するために、新たな移植部位の探求が行われている。

皮下膵島移植は、低侵襲な上、繰り返し移植を行うことができ、必要時にはグラフトの摘出も可能であるため、今後の膵島移植にとって理想的な移植方法である。しかし、皮下は膵島生着に必要な血管新生に乏しいことが大きな障壁となっており、移植前に血管新生を促し足場を構築することが皮下移植を成功させるための重要な鍵となっている。これまでに新規コラーゲン素材であるリコンビナントペプチド (RCP) が皮下膵島移植に有効である事が報告されているが、予想に反し、RCP 単体での十分な血管新生作用は確認されなかった。

今回、RCP デバイスに血管新生作用をもつ脂肪組織由来幹細胞 (ADSCs: adipose tissue-derived stem cells) を組み合わせることが、移植前血管床構築を促進させ、皮下膵島移植の生着をさらに改善するか検証した。レシピエントマウス (C57BL/6 マウス) に ADSCs を付加した RCP を 4 週間または 10 日間留置、または RCP 単独で 4 週間または 10 日間留置した群、経門脈移植群の 5 群に分けて比較検証を行った。移植 7 日前に Streptozotocin (STZ) を投与し糖尿病を誘導した。デバイスを抜去した皮下に、経門脈移植におけるマージナル量である 300 islet equivalents (IEQs) の同種同系膵島を移植した。移植後は、血糖と体重の推移を観察し、糖負荷試験、移植膵島内部と膵島周囲の間質部を免疫染色にて評価した。

移植後 30 日までの血糖の推移と治癒率は、RCP+ADSCs 4w 群と RCP 4w 群は経門脈移植群を有意に上回ったが ( $p < 0.01$ )、RCP+ADSCs d10 群と RCP d10 群は経門脈移植群を下回る傾向であった。また RCP+ADSCs 4w 群と RCP 4w 群の間に血糖推移と治癒率では有意な差は認めなかったが、グラフト機能を示す腹腔内ブドウ糖負荷試験においては、RCP+ADSCs 4w 群が RCP 4w 群を有意に上回った ( $p < 0.05$ )。免疫組織化学染色による評価を行った結果、新生血管マーカーである von Willebrand factor (vWF) の陽性細胞数は、RCP デバイスに ADSCs を付加した群が RCP 単独群と比較して多い傾向にあった。また膵島周囲の間質部のフィブロネクチンの陽性率は、RCP 4w 群が RCP d10 群と比較して有意に高く ( $p < 0.01$ )、膵島周囲の線維性被膜部におけるコラーゲン III の陽性率は、RCP+ADSCs 4w 群が RCP+ADSCs d10 群と比較して有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。

本研究により、RCP デバイスを用いた皮下膵島移植は、現在の標準法である経門脈膵島移植を大きく上回る移植効果を発揮し得ることが判明した。さらに ADSCs を付加することで、より効果的に移植膵島の血管新生構築や細胞外マトリックスの修復を促進させ、移植膵島機能の改善をもたらす可能性が示唆された。